

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

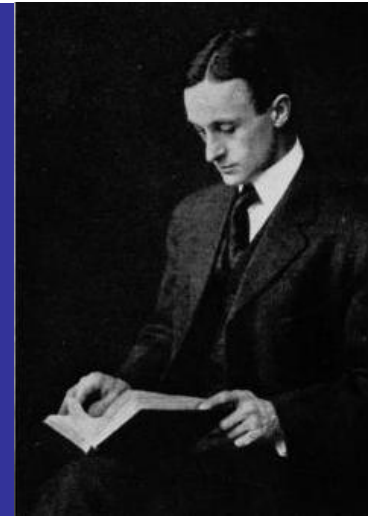
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on:
facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



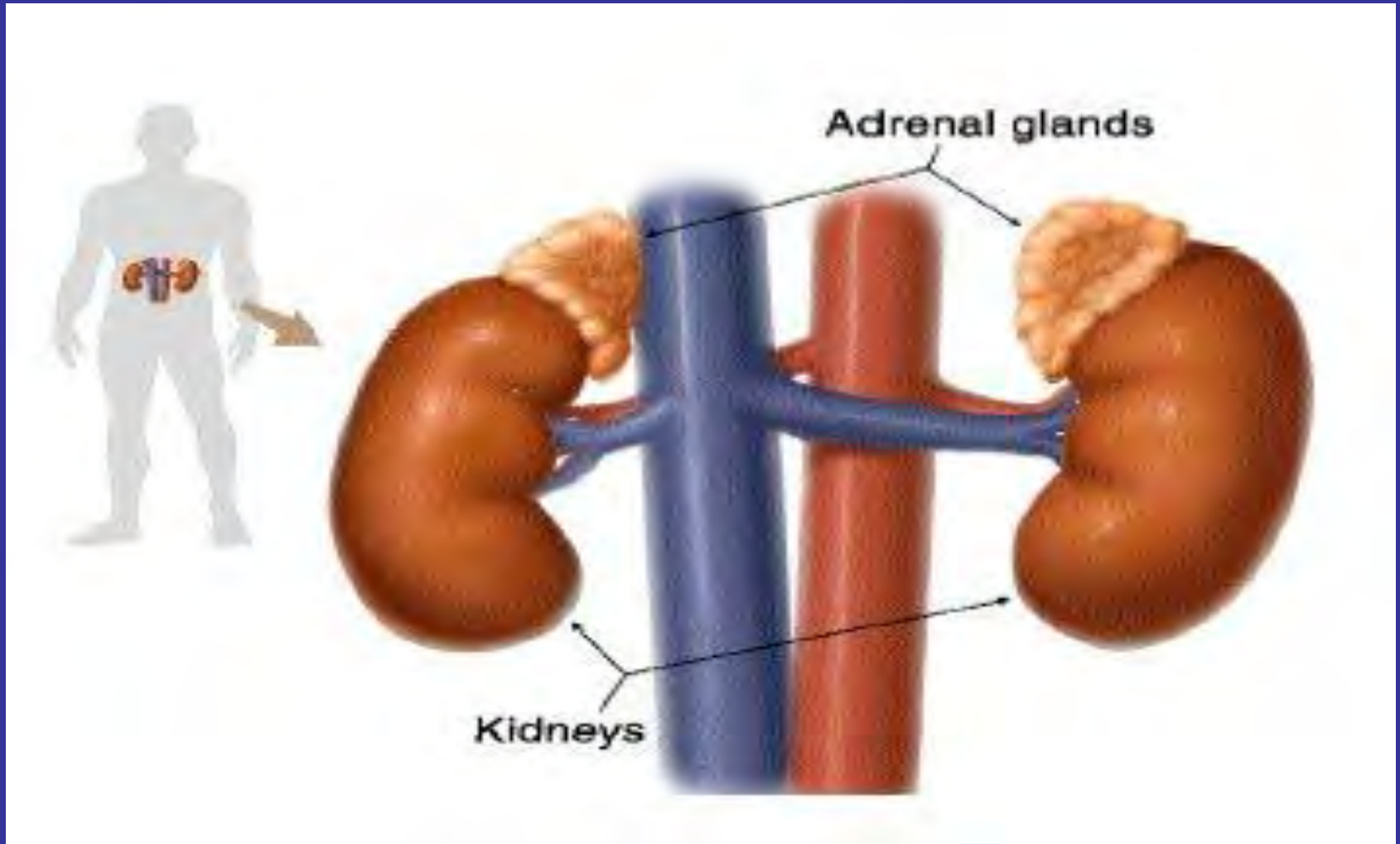


Le syndrome de Cushing

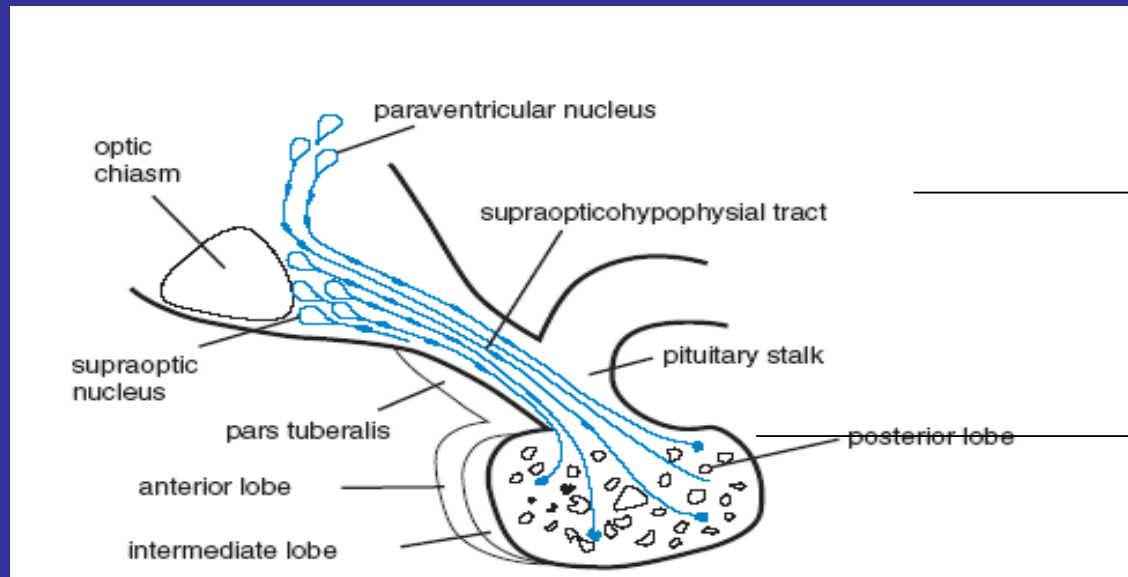
1869-
1939

Dr Bensalah
Service Endocrinologie HCA

Rappel anatomique 1



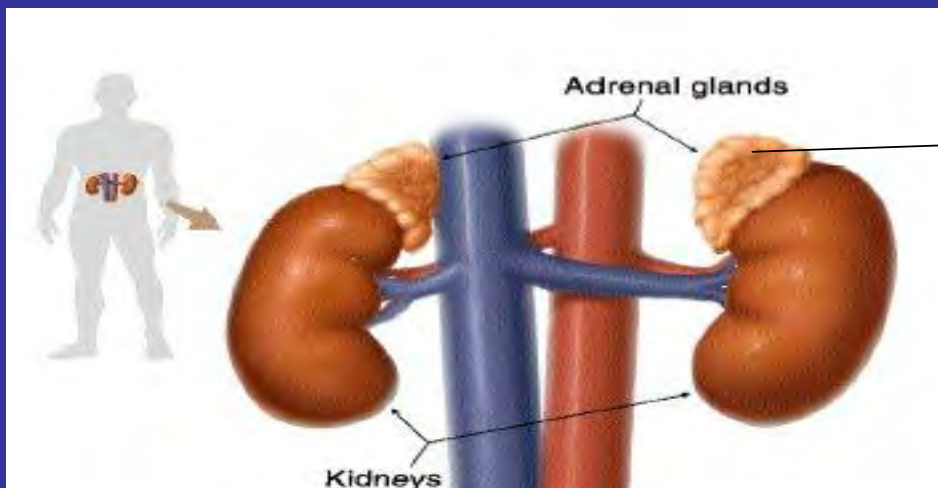
Rappel Physiologique



CRF

ACTH

corticoides



Rappel histologique

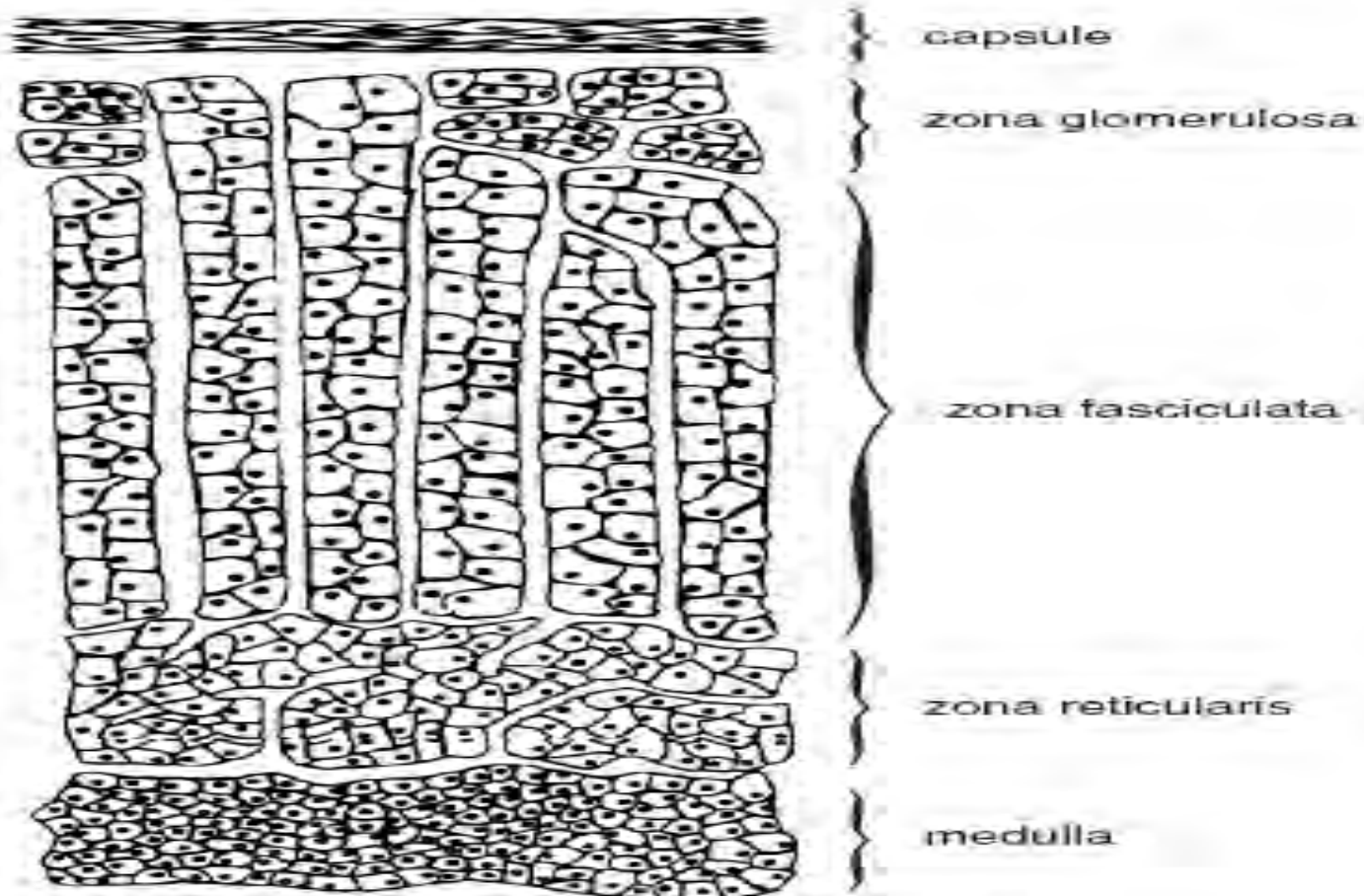


Figure 1 Histology of the adrenal gland

Rappel physiologique

Glucocorticoïdes



Effet
hyperglycémiant
Rétention de Na
Résorption osseuse
Inhibe la synthèse
prot
Action anti
Inflammatoire
Anti immunitaire
Effet
vasoconstricteur

Minéralocorticoïdes



Rétention
sodée

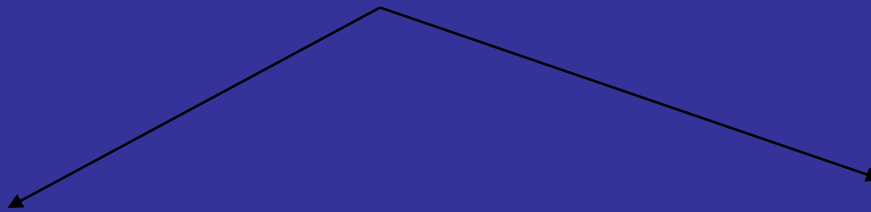
Androgènes



Homme:
Même action
que la
testostérone
testiculaire
Femme
pilosité

Rappel physiologique 2

ACTH



Hypophyse

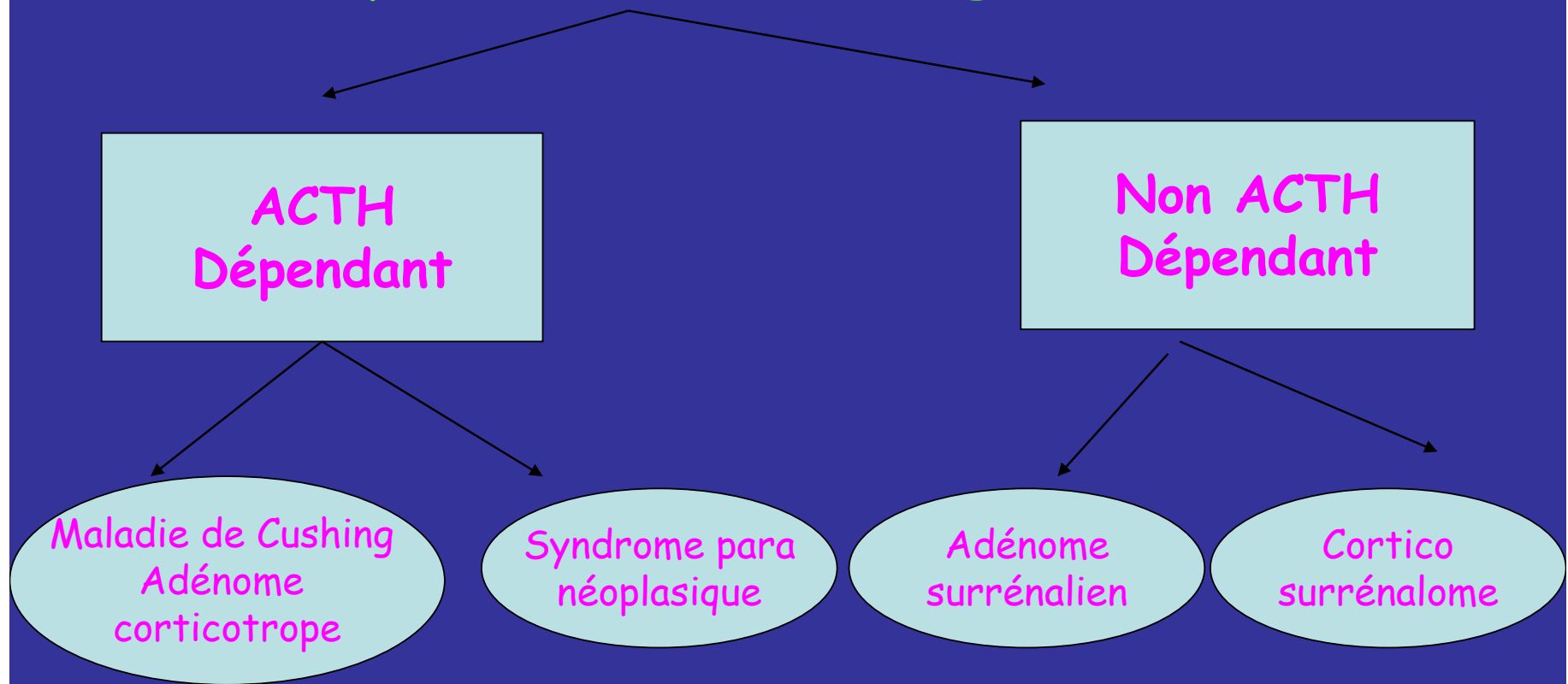
Tumeurs neuro endocrines
Thymus
Bronchiques
Phéo
CMT

Définition

- Sd de Cushing : augmentation de la production du cortisol par la glande surrénalienne
- Hyper corticisme **endogène et non freinable** ✗
- Hyper corticisme iatrogène

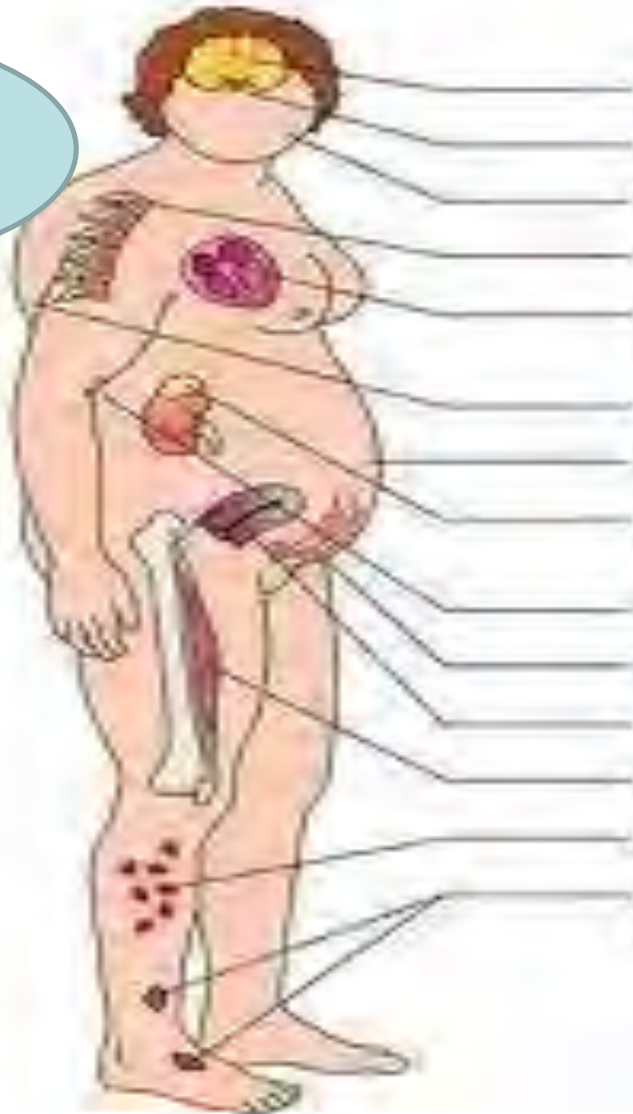
Définition

Syndrome de Cushing



Signes cliniques

Mélanodermie



Facies lunaire
Ostéoporose
HTA
Buffalo neck
Obésité
faciotronculaire
Fragilité
cutanée(ulcères
,echymoses)
Vergetures larges
,bifides, pourpres)
Aménorrhée
Amyotrophie M<++
Purpura
Ulcères cutanés

Signes cliniques



Acnée, séborrhée, hirsutisme
, favoris

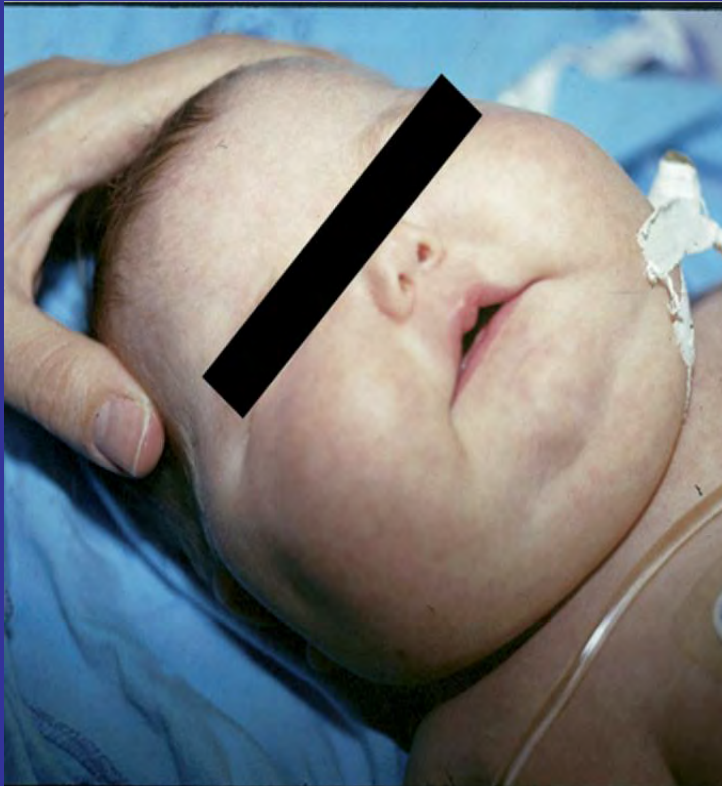


The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

TABLE 1. Overlapping conditions and clinical features of Cushing's syndrome^a

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
<i>Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity</i>		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and > 1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
<i>Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory</i>		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension ^b
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis ^b
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin ^b	Type 2 diabetes ^b
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth		
	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

Signes cliniques



- Nourrisson atteint d'un syndrome de McCune Albright: Facies lunaire

The Journal of Pediatrics • June 2008

Signes cliniques

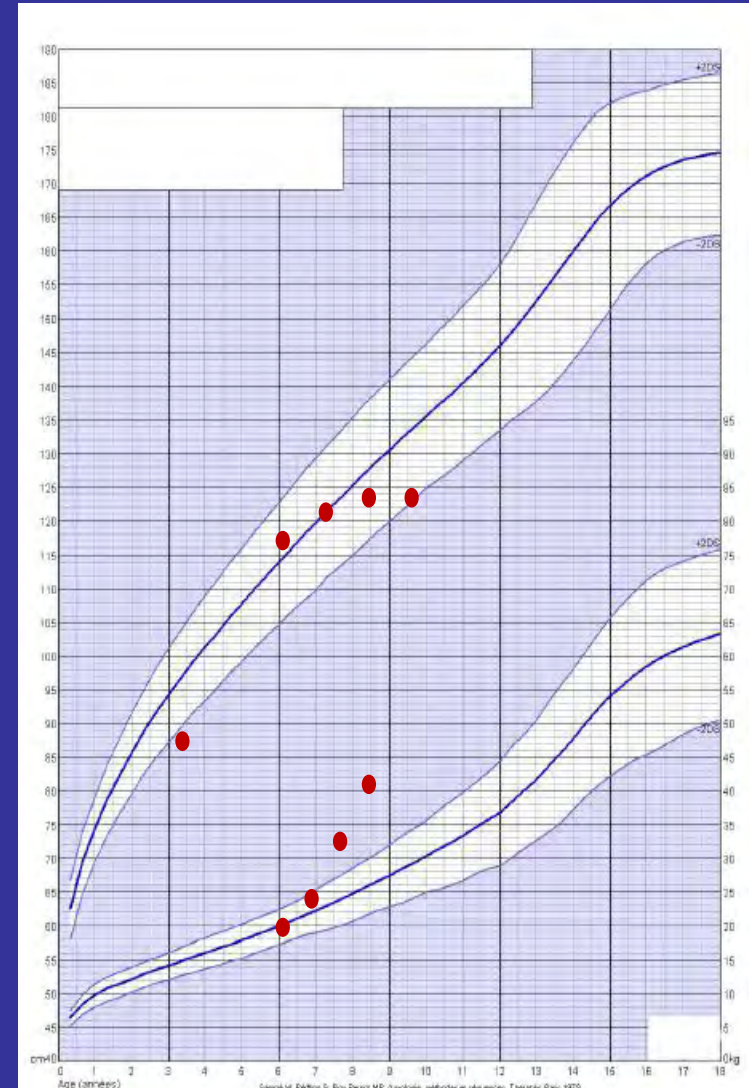


Signes cliniques



Signes cliniques

- Pseudo puberté précoce isosexuelle
- Virilisation des OGE pseudopuberté précoce hétéro sexuelle
- Retard pubertaire
- Ralentissement de la croissance avec prise de poids
- Arrêt de la croissance ou Retard de croissance avec prise de poids

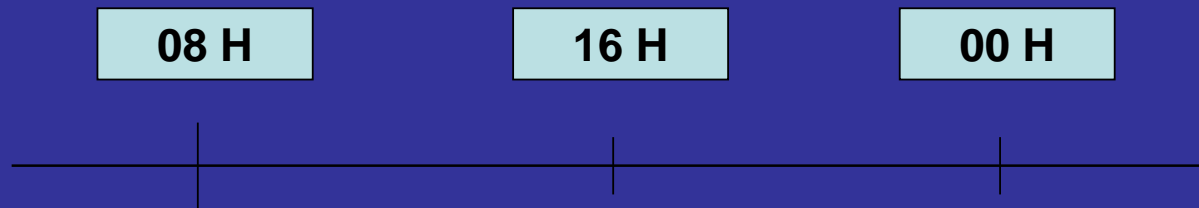


Signes biologiques

- Glycémie: diabète , Troubles de la tolérance glucosée
- Dyslipémie: TG ++
- NFS; polyglobulie
- Ionogramme sanguin:
Hyper natrémie
Hypokaliémie

Exploration hormonale

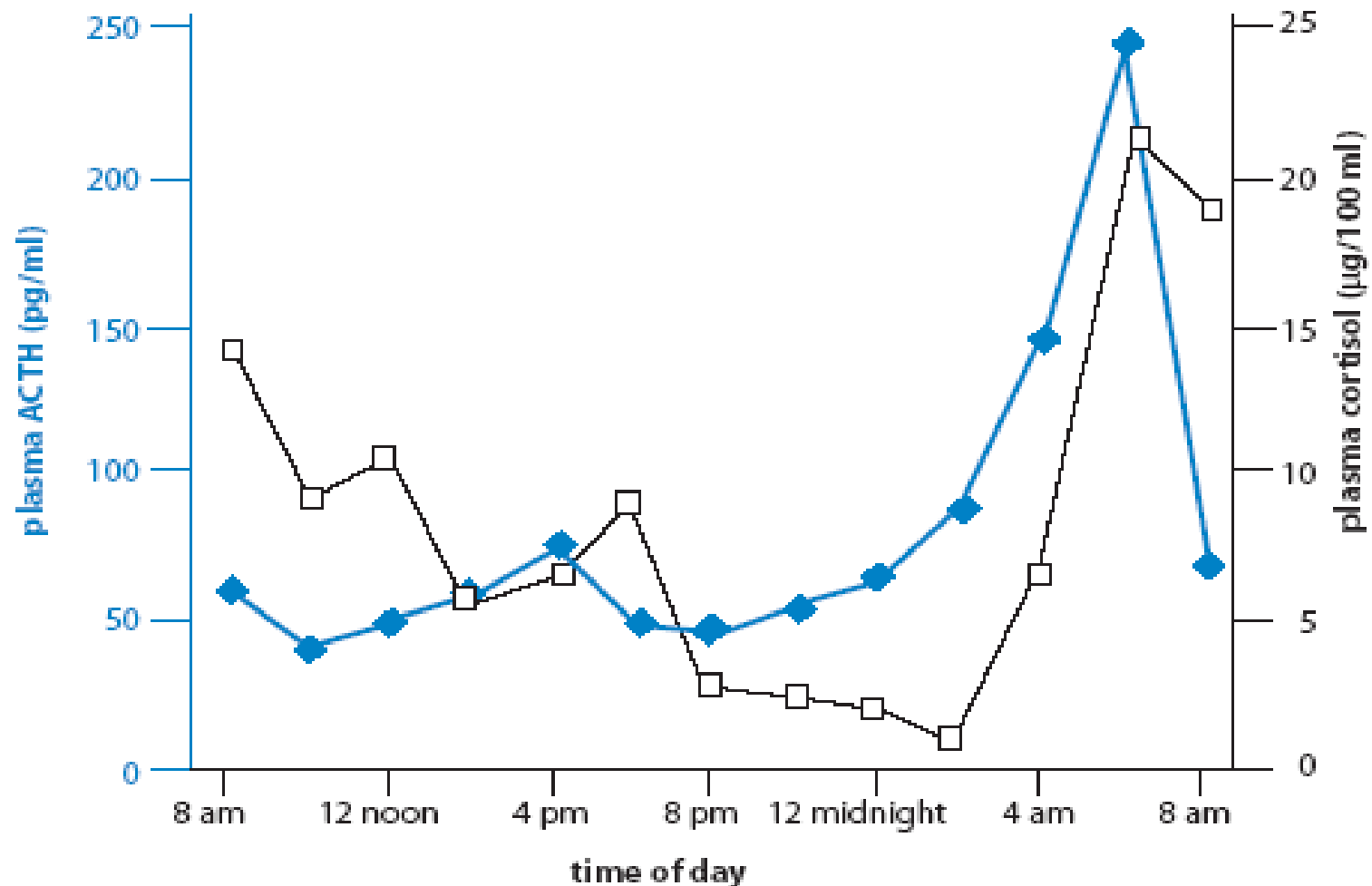
1- Cycle du cortisol



- Cycle rompu si cortisol à minuit ↗
- Cortisol plasmatique à minuit normalement $< 270 \text{ nmol/l}$
- Cortisol salivaire++(SPS,SS++)

Bilan hormonal

1-Cycle nycthéméral du cortisol



Attention aux prises médicamenteuses!!

TABLE 3. Selected drugs that may interfere with the evaluation of tests for the diagnosis of Cushing's syndrome^a

Drugs
<i>Drugs that accelerate dexamethasone metabolism by induction of CYP 3A4</i>
Phenobarbital
Phenytoin
Carbamazepine
Primidone
Rifampin
Rifapentine
Ethosuximide
Pioglitazone
<i>Drugs that impair dexamethasone metabolism by inhibition of CYP 3A4</i>
Aprepitant/fosaprepitant
Itraconazole
Ritonavir
Fluoxetine
Diltiazem
Cimetidine
<i>Drugs that increase CBG and may falsely elevate cortisol results</i>
Estrogens
Mitotane
<i>Drugs that increase UFC results</i>
Carbamazepine (increase)
Fenofibrate (increase if measured by HPLC)
Some synthetic glucocorticoids (immunoassays)
Drugs that inhibit 11 β -HSD2 (licorice, carbenoxolone)

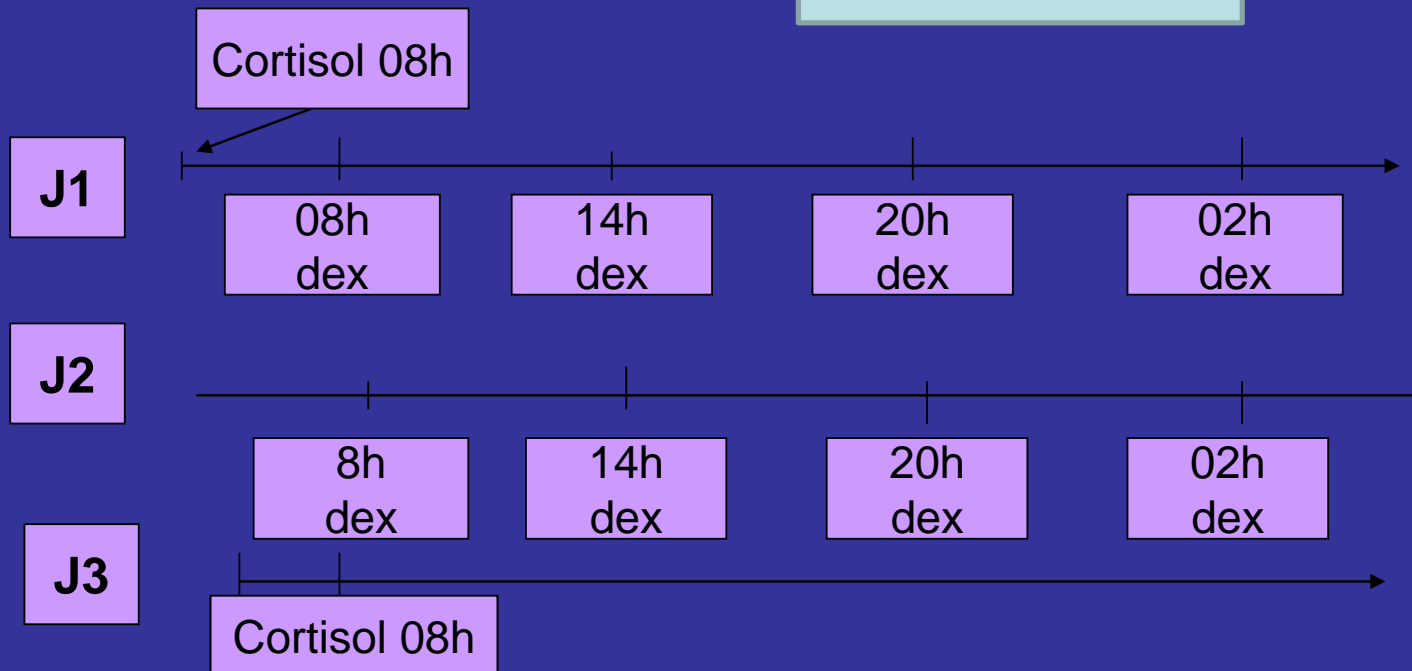
J Clin Endocrinol Metab, May 2008, 93(5):1526–1540

Exploration hormonale

2-Freinage faible

- Principe

Dexa: $10\mu\text{g/Kg}$
Max: 0,5mg



Exploration hormonale

2-Freinage faible

- Freinage faible négatif si cortisol après freinage faible **>50nmol/l**

- Freinage faible négatif

=

syndrome de Cushing

Test de freinage minute

- Intérêt
- Eliminer un état d'hypercorticisme en **ambulatoire**
- Réalisation:
- Administration **à minuit** de $20\mu\text{g/Kg}$ (maximum 1mg) de Dectancyl 0.5mg et doser la cortisolémie à 8 heures
- Résultats: une cortisolémie **à 8h < 50 nmol/l**:
- Dc de syndrome de Cushing éliminé.

Exploration hormonale

3-Cortisol libre urinaire

- **Excellent** reflet du cortisol libre plasmatique
- **corrélé à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nycthémère**
- Urines des 24 heures
- Créatinurie
- Dans Sd de Cushing = 3-4x la norme

Exploration hormonale

En somme:

Sd de Cushing

=

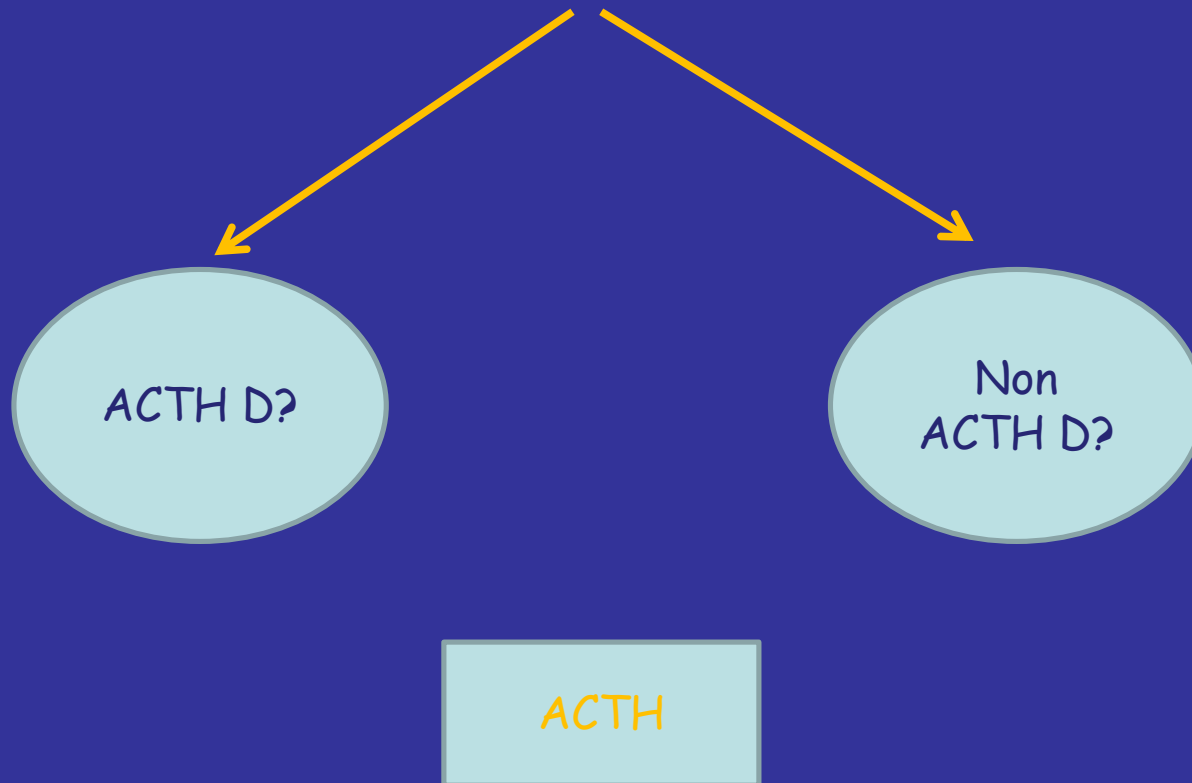
1- Cycle du cortisol rompu
et/ou

2- Cortisol libre urinaire ↗
et/ou

3- Freinage faible négatif

Diagnostic étiologique

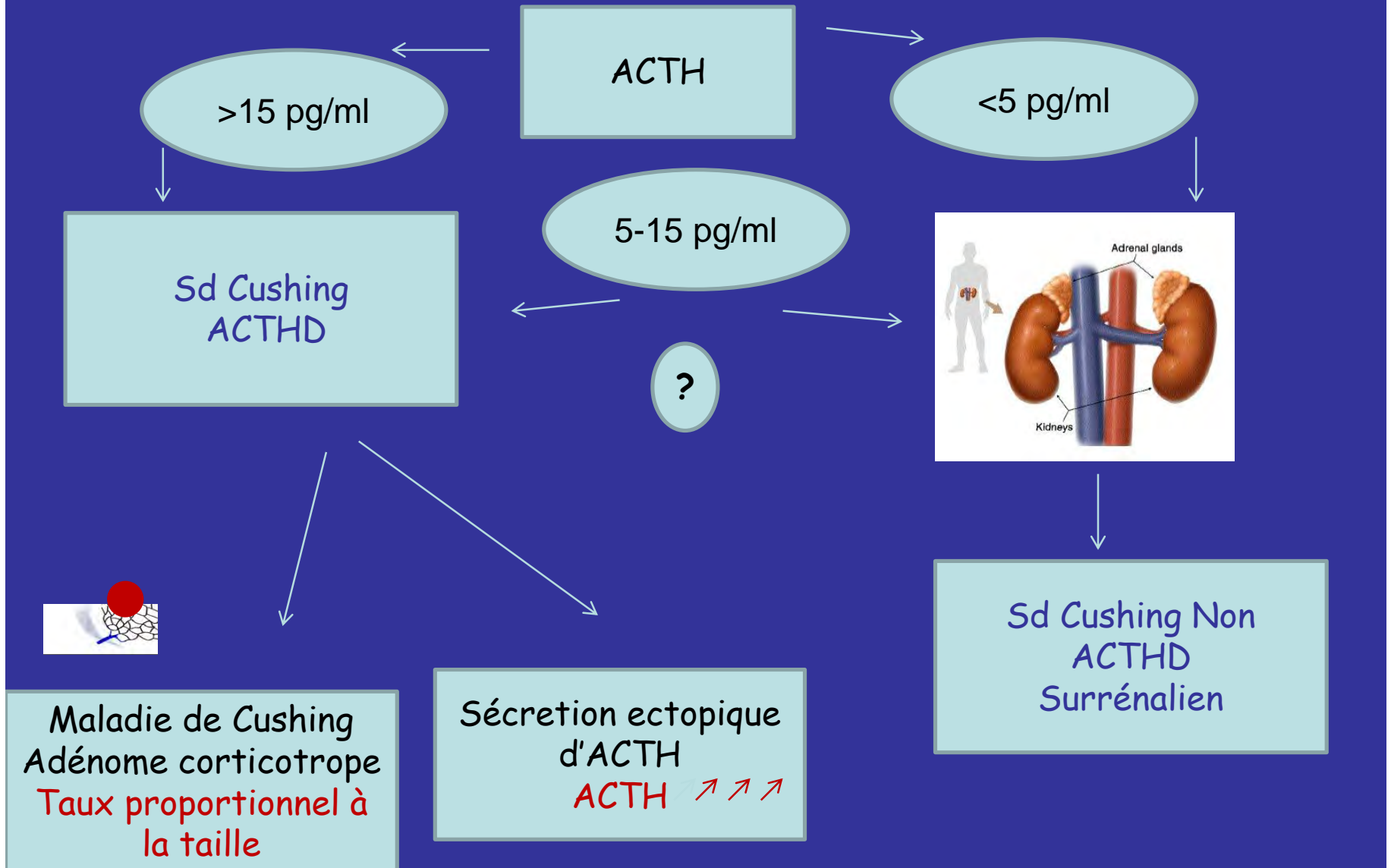
Sd de cushing endogène confirmé



Dosage de l'ACTH

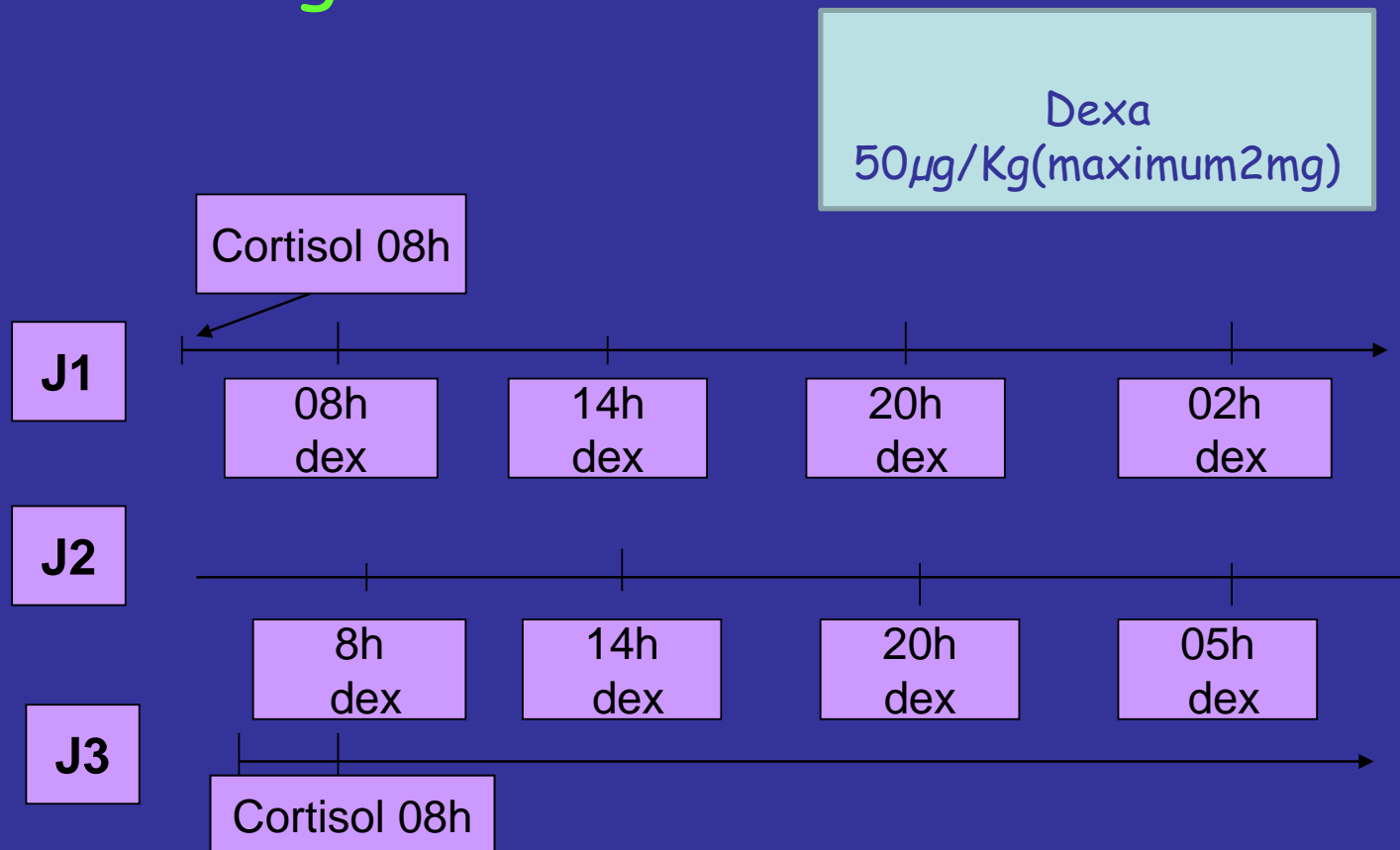
- Se fait sur tube violet
- Prélèvement et transport **dans de la glace+++**
- Acheminement **rapide** au laboratoire
- Centrifugation rapide
- Dégradation rapide de l'ACTH par les protéases plasmatiques.
- **Dosage IRMA +++++**

Dosage de l'ACTH



Diagnostic étiologique

- Freinage fort



Diagnostic étiologique

Freinage fort positif

=

Diminution du cortisol et de l'ACTH

> 50%

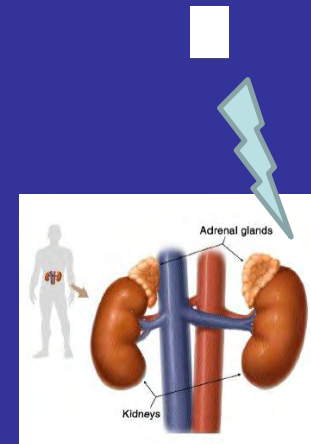
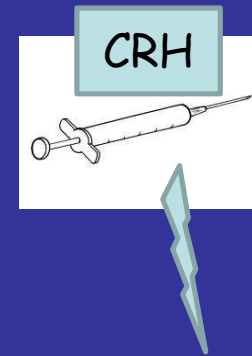
Si freinage fort positif

=



En faveur de la maladie de Cushing

Test au CRH

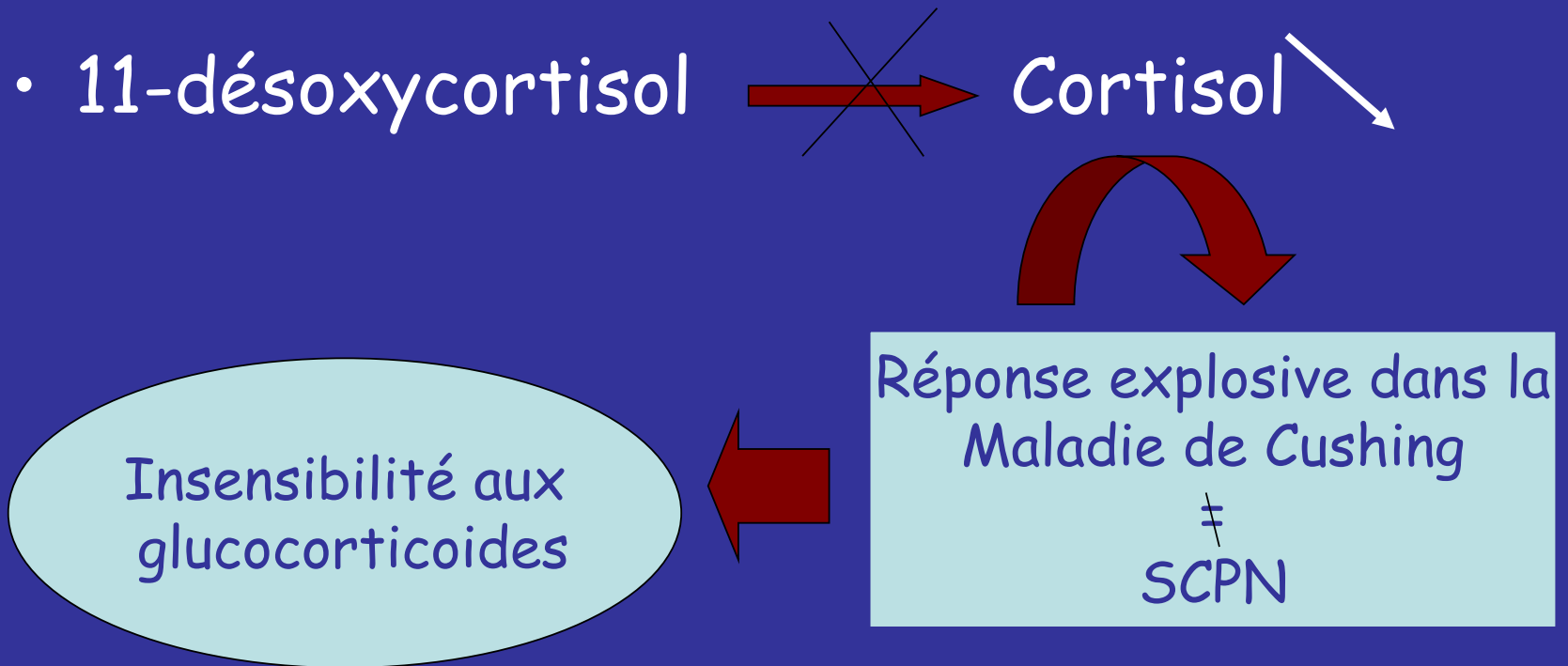
- Injection IV $1\mu\text{g}/\text{Kg}$ de CRH
- Dosage de l'ACTH et du cortisol
- -5,0,+15,+30,+45,+60min
- Sensibilité :70-95%
- Spécificité:90-100%
- Positif si
- **ACTH > 50%**
- **Cortisol > 50%**



Test à la vasopressine

- 10 μ g de desmopressine IV
- Cortisol ,ACTH
- 0'+15,+30,+45,+60
- Effets secondaires:
- Flush ,TAC, Hypotension, céphalées.
- ACTH  35-50%
- Cortisol  20-36%
- Dans la maladie de Cushing: réponse **positive** car C corticotrope expriment **RV3** (85%)
- Dans le SCPN:30% expriment le V3
- N'est pas utilisé souvent dans le Dc= entre MC et SCPN
- **Récidive de MC**

Test à la métyrapone

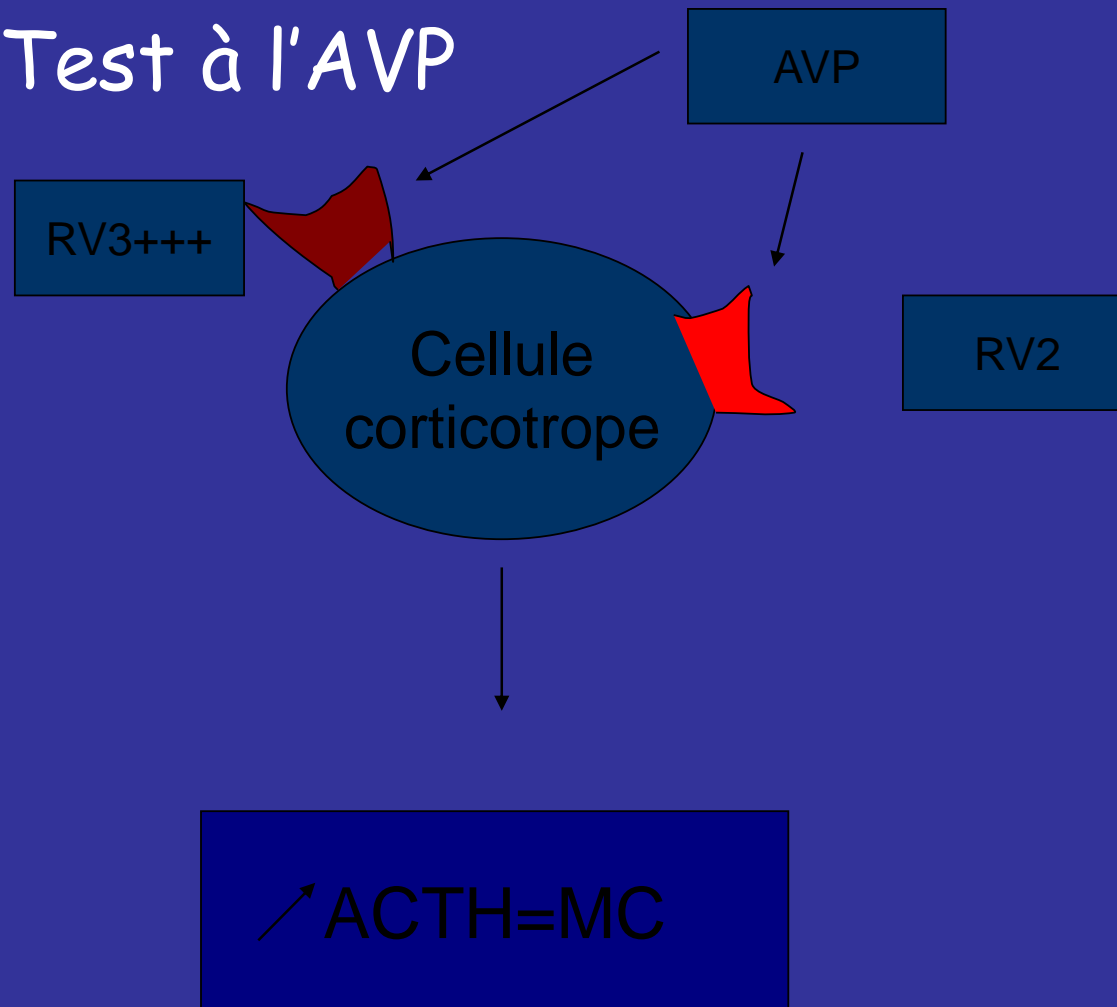


Test à la métopyrone

- Chez le sujet normal:
- Taux de 17(OH) corticostéroïdes <10pg/24H
- Maladie de Cushing = réponse explosive de l'axe corticotrope
- sécrétions ectopiques d'ACTH du fait de l'insensibilité attendue de ces tumeurs au rétrocontrôle des corticoïdes

Test à l'AVP

- Test à l'AVP



Test à la LVP

- La LVP stimule la sécrétion de l'ACTH par les cellules corticotrope /RV1
- 10U IM en bolus de LVP
- Dosage cortisol et ACTH avant et 60 min après .

SCPN/Biologie

- Autres explorations biologiques:

1-Produits de maturation de la POMC

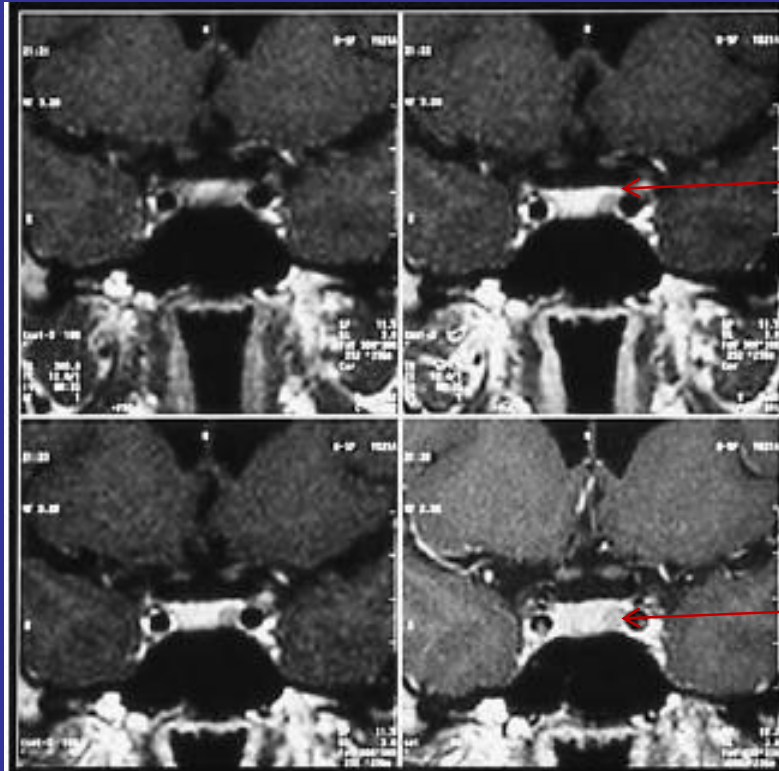
- Dosage :POMC,Endorphine B,LPH/ACTH
- Tm agressives +++

2-Marqueurs tumoraux:dérivés

méthoxylés,TCT,Chromogranine
A,ACE,NSE,

- 5-HIA urinaires.

IRM hypophysaire



Microadénome
hypophysaire de 4 mm
latéralisé à gauche au
contact du sinus caverneux

IRM Hypophysaire

- Sensibilité de l'IRM HPP:50-70%
- Faux positif 10-20%
- D'autant plus fréquents que l'adénome est petit
- Hyperplasie des cellules corticotropes sans adénome vrai
- IRM dynamique
- L'absence d'adénome individualisable n'exclut pas le diagnostic de maladie de cushing(adénome corticotrope)

SCPN/cathétérisme des SPI



FIG. 1. Anteroposterior view from retrograde petrosal sinus venogram demonstrates normal symmetric IPSs. Arrows indicate the cavernous site of sampling catheters (1), the middle site of sampling catheters at the junction of the horizontal and vertical segments of IPS (2), and the low site of sampling catheters in the IPS just above the basilar plexus (3).

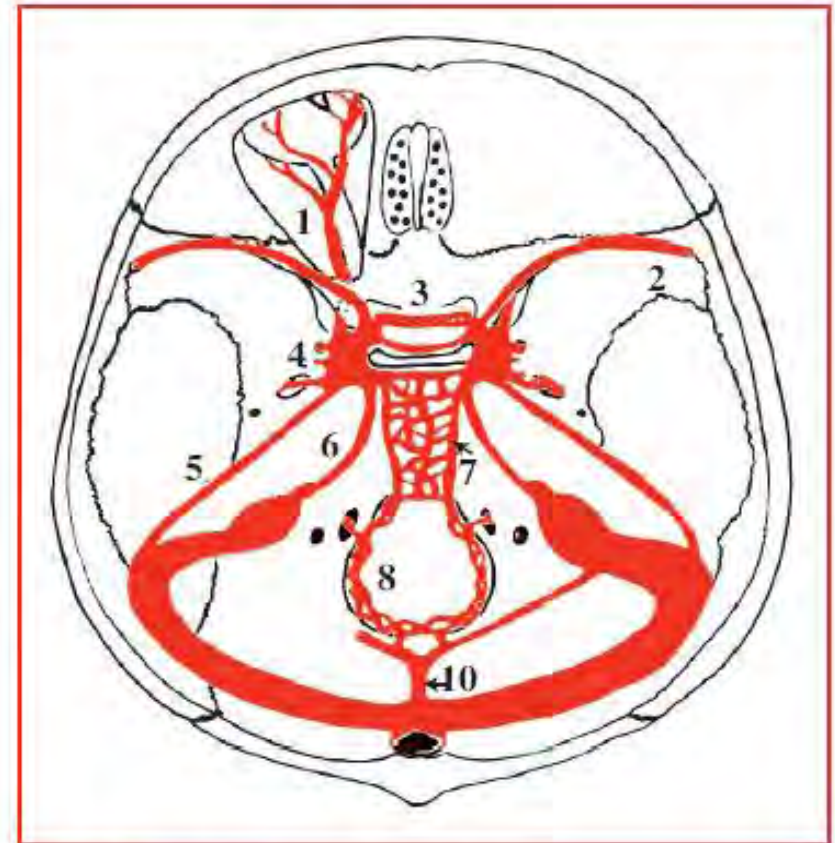
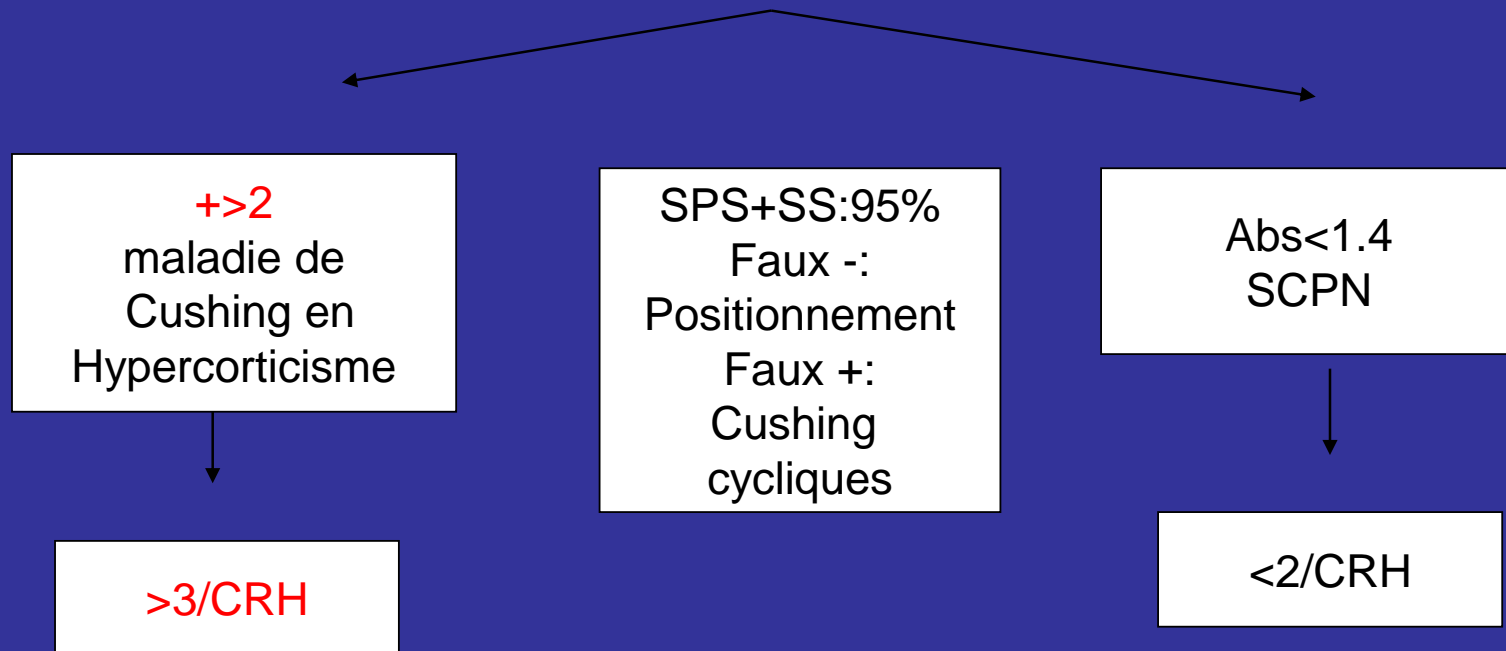


Figure 1. Sinus veineux intracrâniens.

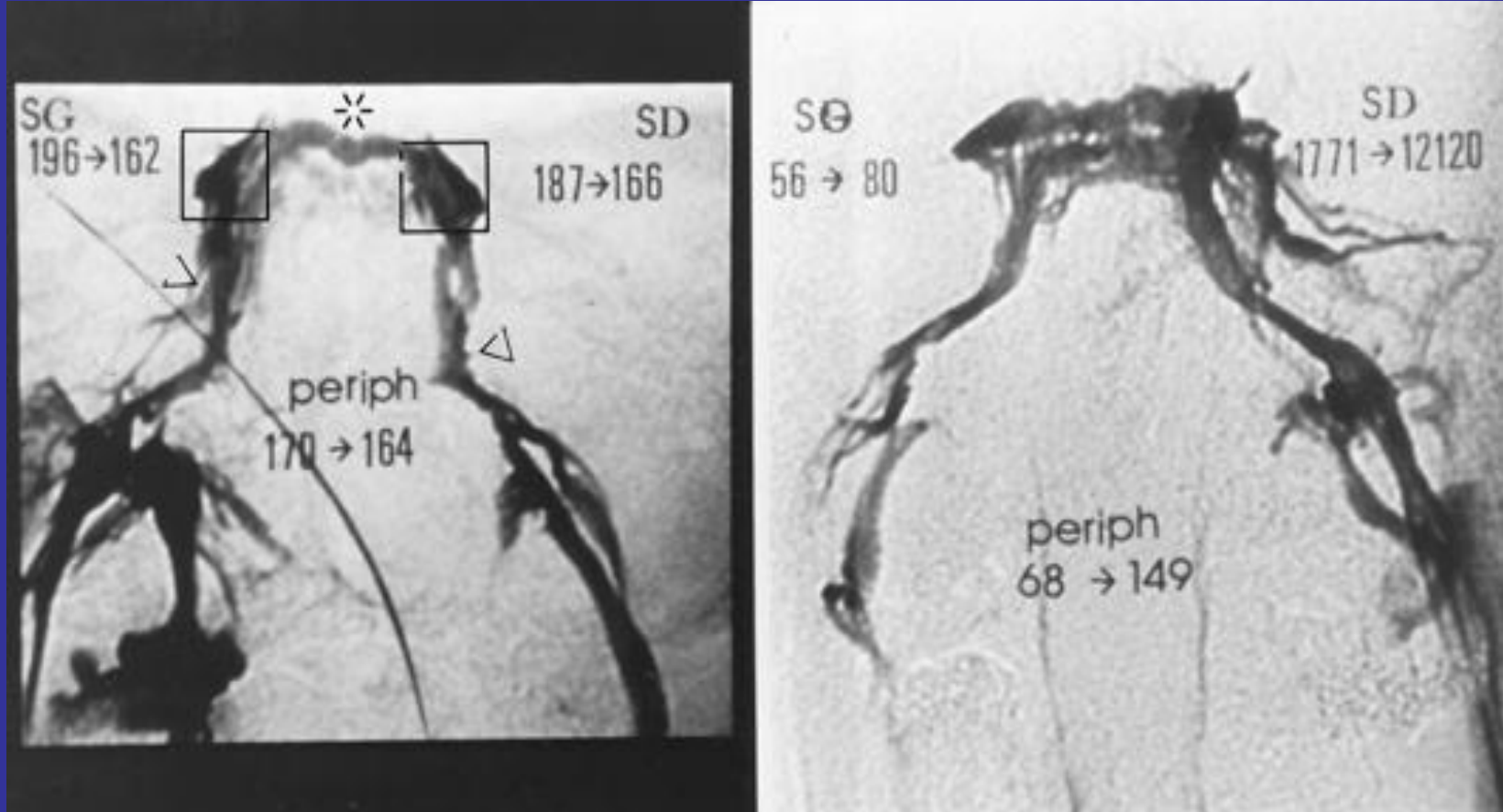
1 : veine ophtalmique ; 2 : sinus sphéno-pariétal ; 3 : sinus inter-caveuseux ; 4 : loge caveuseuse ; 5 : sinus pétreux inférieur ; 6 : sinus pétreux supérieur ; 7 : plexus basilaire ; 8 : veine du trou occipital ; 9 : golfe jugulaire ; 10 : sinus occipital

Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

- [ACTH] veines du SP <+ Veines périphériques gradient



SCPN/Cathétérisme des SPI



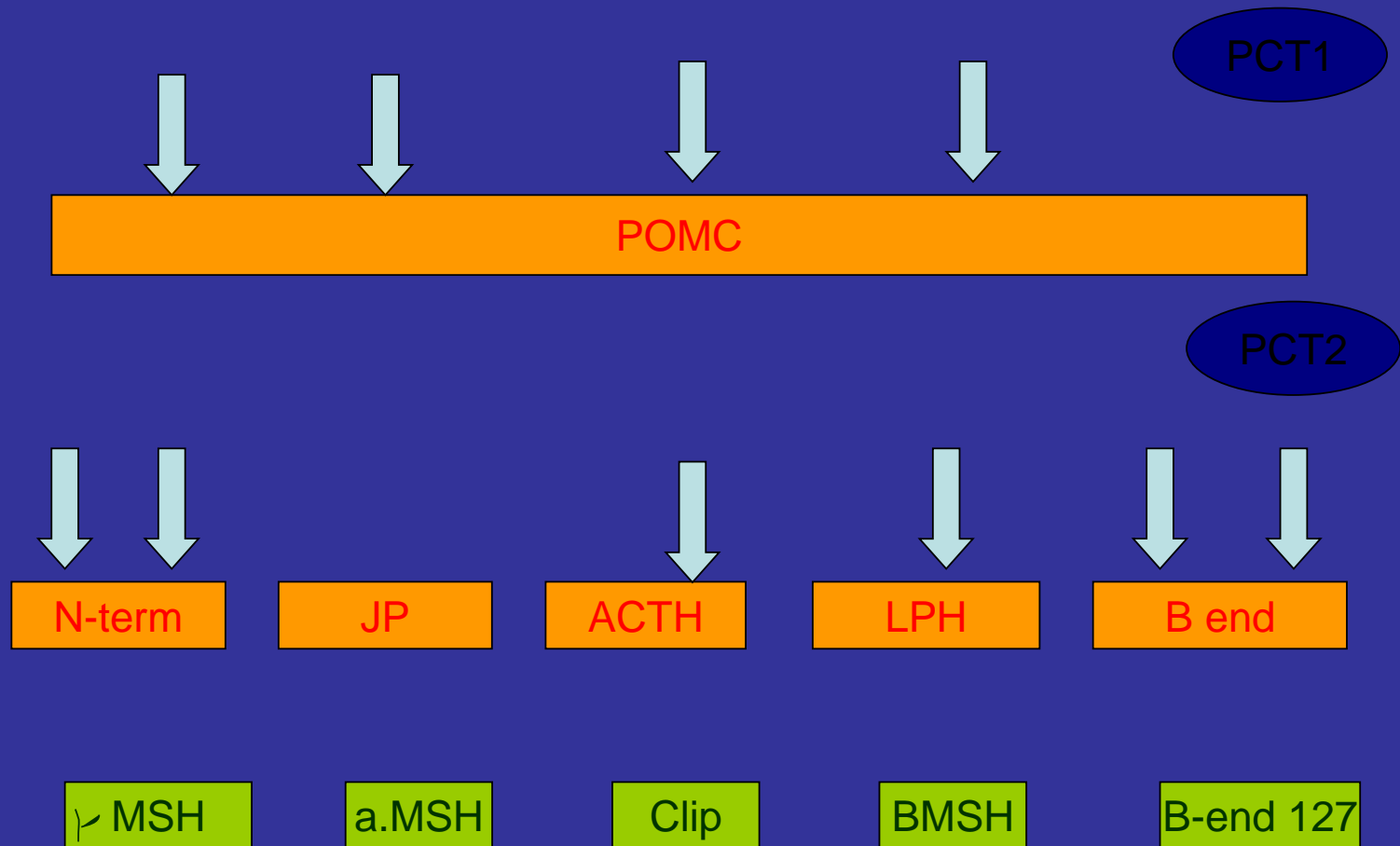
Syndrome de Cushing ACTH D

Maladie de Cushing

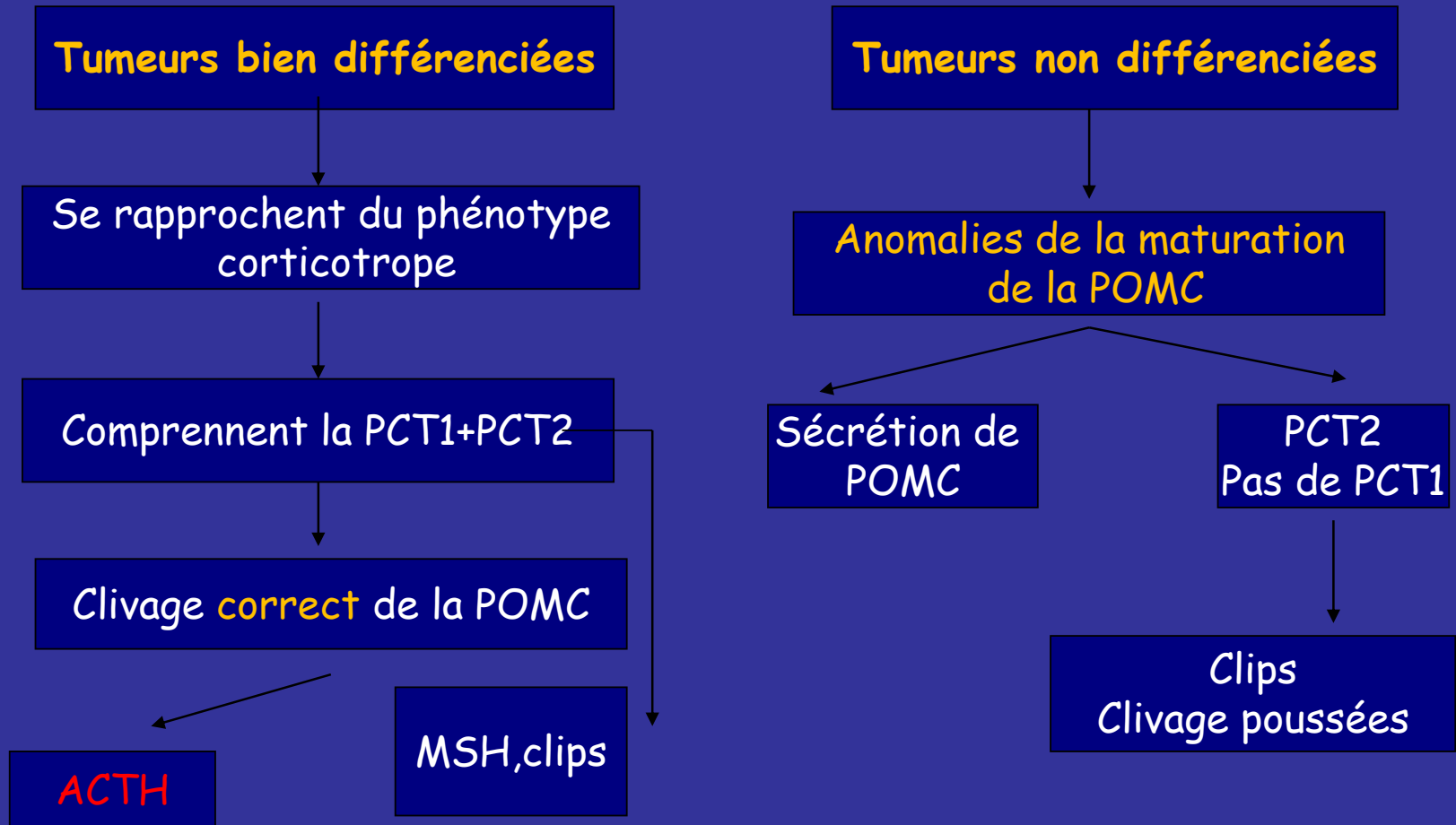
- La maladie de Cushing **est très rare chez l'enfant** (0,55/100 000 enfants de 0-19 ans) et représente **85 % des syndromes de Cushing.**
- L'âge moyen est
- de 14,1 ans et 90 % sont des **microadénomes.**

Syndrome de Cushing ACTH dépendant SC paranéoplasique

SCPN/Physiopathologie



SCPN/physio pathologie



SCPN/Physiopathologie



Secrétions aberrante
D'ACTH

- Gène ACTH:+
- PCT 2+/-
- Récepteur V3:0
- Taille ACTH hétérogène



Secrétions ectopique
D'ACTH

- Gène ACTH:+++
- PCT 2+ PCT1-
- Récepteur V3:+++
- Taille ACTH:type HPP

Sources de la sécrétion ectopique d'ACTH



Carcinoides bronchiques

Carcinoides thymiques



CMT

Tm colique à petites cellules



Phéochromocytome



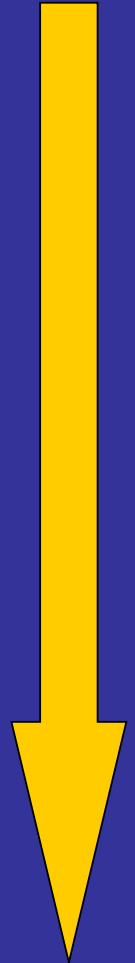
Carcinoides pancréatiques

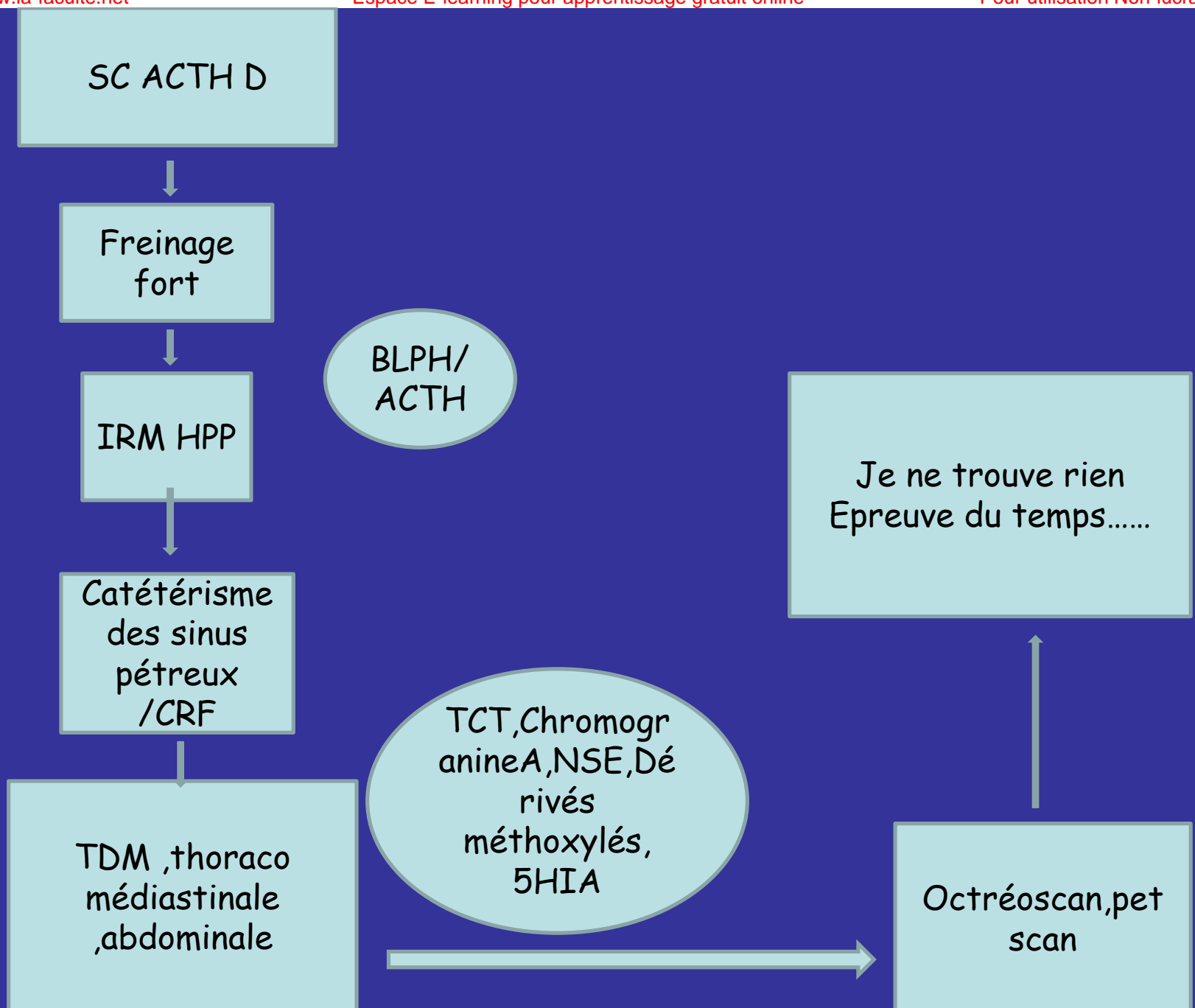


Poumon petites cellules







mesothelium





Ainsi dans le SC ACTH D

	Maladie de Cushing	SCPN
Signes cliniques	Classiques	AEG Ménanodermie++ Signes Tm sécrétante
ACTH		  
Freinage fort	Positif	négatif
BLPH/ACTH	<5	>5
IRM HPP	Adénome/RAS	RAS/sécrétion ectopique CRH (rare)
CRH	positif	négatif
BLPH/ACTH	<5	>5
IRM HPP	Adénome/RAS	RAS/secretion ectopique CRH (rare)
Test LVP	positif	négatif

Au total

ACTH ↑ + Freinage fort +



Maladie de
Cushing

IRM

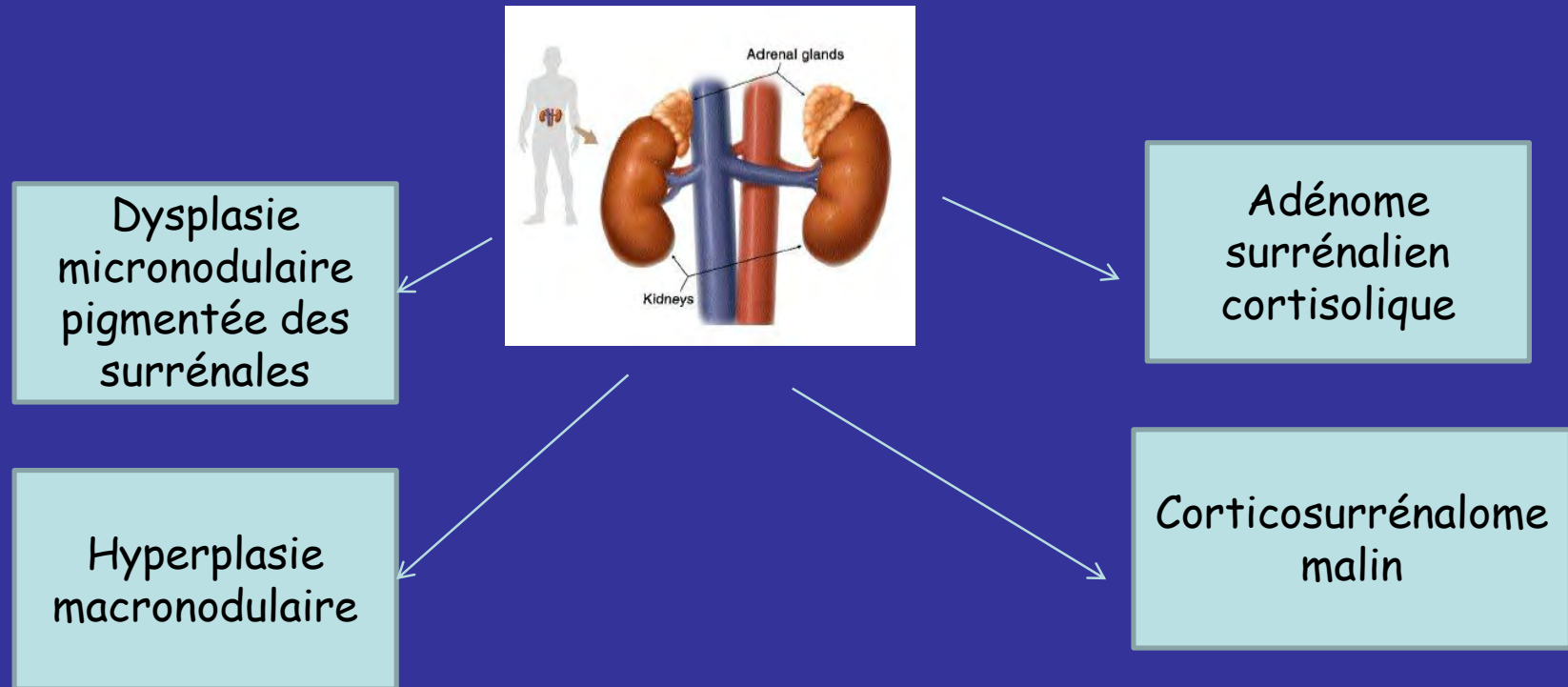
ACTH ↑ + Freinage fort -



Syndrome
Para néoplasique

TDM abdominale
TDM thoracique
Echo cervicale
Prostatique.....



Le syndrome de Cushing non ACTH dépendant



Adénome surrénalien

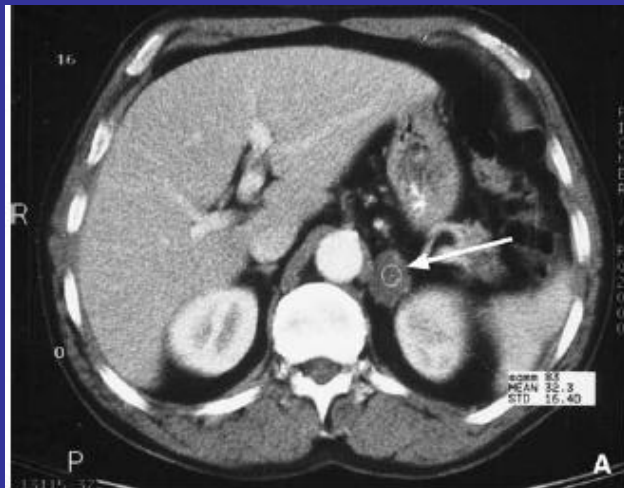
- Le plus fréquent des Sd de Cushing non ACTH dépendant
- 2/3 des cas
- Clinique: signes cliniques habituels de l'hypercorticisme endogène **sans mélanodermie, sans signes de virilisme (sécrétion cortisol+++)**

Adénome surrénalien

- **Biologie:**
- Cycle du cortisol rompu
- Freinage faible négatif
- FLU 
- ACTH  +++<5pg/ml

Adénome surrénalien

- TDM surrénalienne: TM bien limitée <5cm
- Riche en lipides
- Densité <10UH
- Prenant de façon modéré le contraste avec wash out rapide.



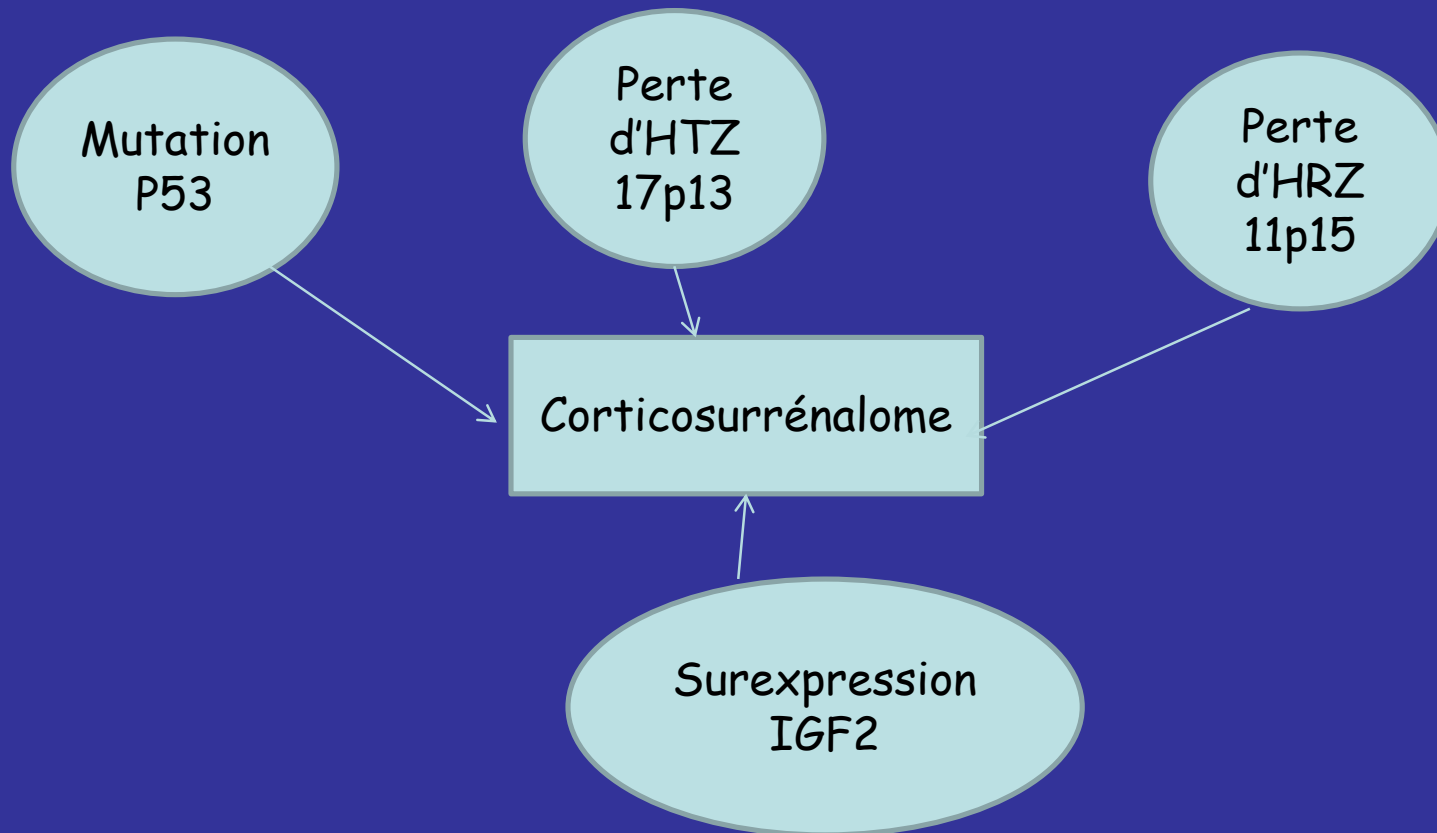
Sd de Cushing non ACTH D

Corticosurrénalome malin

Définition/Epidémiologie

- Tumeur **maligne**
- Cortex surrénalien
- Rare: 0,1% des cancers
- **Enfant:+++ ,Adulte 4-5 décades.**
- **Brésil+++ ,4/1M <15 ans**
- Femme > homme; SR=1,5

Physiopathologie



Pathogénie

1-Syndrome de Wiedemann-Beckwith:

- Asymétrie corporelle, hyperinsulinisme, facies particulier: macroglossie, omphalocèle.
- Anomalies de la région 11P15: zone de synthèse de l'IGF-II
- Surexpression de l'IGFII dans la Tm

2-Li -Fraumeni:

AD

- Cancers des tissus mous : seins, cerveau, leucoses
- Mutation germinale HTZ inactivatrice du gène suppresseur de tumeur P53.
- Enfants brésiliens: 10x plus fréquent
- Mutation hCHK2: kinase phosphoryle le P53
- Enfant et adulte jeune

Clinique

Chez la femme/Adolescente

- Syndrome de Cushing clinique
- Signes d'hyperandrogénie : hirsutisme ++, acné, séborrhée, troubles du cycle avec spanioménorrhée.
- **Signes de virilisme :** raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne, golfes frontaux.

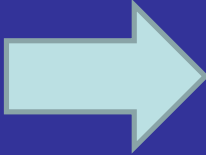
Chez l'homme/adolescent

- Syndrome de Cushing
- Atrophie testiculaire
- Gynécomastie
- Conversion des androgènes en estrogènes.

Clinique : Chez les deux.

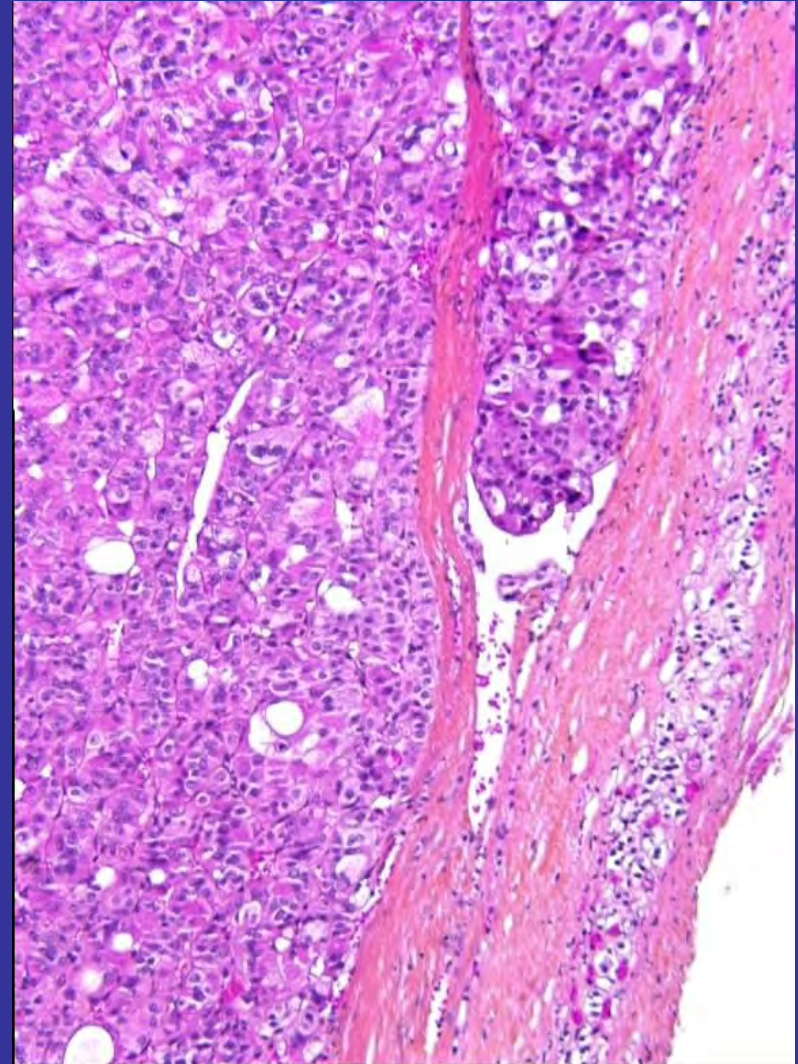
- Masse abdominale :+++ (palpation, pesanteur)
- Douleurs abdominales
- Amaigrissement, anorexie
- Fièvre
- Thrombose veineuse
- Incidentalome surrénalien: Taille + critères radiologiques péjoratifs.

Bilan d'extension

- TDM thoracique
 - Scintigraphie osseuse
 - IRM : de la VC
 - TEP - FDG : complémentaire de l'imagerie et est réalisé systématiquement .
- 
- Stade I: localisé à Surrénale
 - Taille ≤ 5 cm
 - Stade II: localisé à la surrénale , Taille > 5 cm
 - Stade III: gg+envahissement locorégional.
 - Stade VI: organes adjascent+métastases

Histologie

- HISTOPRONOSTIC
- Score de Weiss (0 à 9)
 - Grade nucléaire
 - Nombre de mitoses
 - Mitoses anormales
 - Nécrose tumorale
 - Architecture diffuse
 - < 25% de cellules claires
 - Franchissement capsulaire
 - Invasion sinusoidale
 - Invasion veineuse
 - Score < 3 : tumeur bénigne



Syndrome de cushing non ACTH D

Hyperplasie micronodulaire
bilatérale des surrénales

Traitement

1-But :lutter contre l'hpercorticisme

Traitement de l'etiologie

2-Moyens

a)Médicaux: anticortisoliques de synthèse
OP'DDD(Mitotane),Kétokonazole

b)Chirurgicaux:

Chirurgie hypophysaire

Chirurgie surrénalienne:

adénome,corticosurrénalome

Chirurgie HPP/MC

- Dans la maladie de Cushing, la chirurgie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention.

Le taux de guérison est de 45-85 %, globalement **moins bon** que chez l'adulte, avec une médiane de récurrence plus courte.

Chirurgie hypophysaire

- Post op !:
- SPP(syndrome poluro poldypsique)
- IAH(insuffisance anté hypophysaire)
- Méningite

Traitement médical

- **Kétokonazole:**
- Inhibe les étapes de la stéroïdogénèse
- Cytochrome P450c17
- (2.5 mg/kg/jour).
- Effet antiandrogénique+++
- **L'enfant et la femme**
- Risque d'insuffisance surrénalienne
- Bilan hépatique

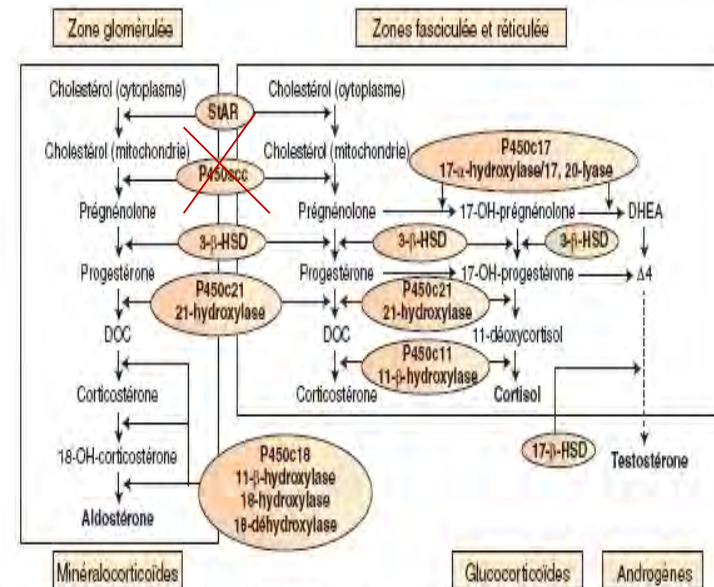


Figure 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Dans la zone glomérulée est synthétisée l'aldostérone (voie des minéralocorticoïdes). Dans la zone fasciculée est synthétisé le cortisol (voie des glucocorticoïdes) et dans la zone réticulée sont synthétisés les androgènes. DOC : désosycorticosstérone; DHEA : déhydroandrosténédione; Δ4 : delta 4-androsténédione (adaptée de Forest MG (1)).

Op'DDD

- Mitotane (Lysodren)cp 500mg
- (-) la synthèse des stéroïdes surrénaliens
- Action cytotoxique
- Dose:1,5-3,5g/m²/j → 4g/M²/j
- Risque d'insuffisance surrénalienne+++
- Rajouter Hydrocortisone
- Corticosurrénalomes malins ++
- Contrôle de la mitotanémie(10mg/l)

Effets secondaires

- Nausées, épigastralgies ,vomissements
- Myasthénie, paresthésies, confusion ,vertiges, somnolence ,troubles de l'équilibre,polynevrinite,ataxie
- Hypercholéstérolémie ,hypertriglycéridémie
- Kaliémie,Bilan hépatique++(tubulopathies et hépatites médicamenteuses)

Chirurgie surrénalienne

- Après préparation médicale
- Surrénalectomie unilatérale dans les adénomes surrénaliens bénins ou corticosurrénalome malins
- Hydrocortisone en post op (15-25mg/m²):surrénale controlatérale au repos)
- Surrénalectomie bilatérale:
- Dans la MC en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire ou contre indication ,ou dans le cadre de l'urgence

Surrénalectomie bilatérale

- Dans l'hyperplasie macro et micronodulaire (McCune Albright ou complexe Carney)
- SCPN (pas de possibilité de contrôler la sécrétion par la TM)
- Risque infectieux (sepsis de paroi, thromboses veineuses)
- Hydrocortisone à vie ++++
- Education++++
- Dans la MC : **Syndrome de Nelson++**

Chirurgie

